Die Ursache der periodischen Tätigkeit des Atemzentrums

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität München

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

vorgelegt von

Herbert Jlg

aus Ingolstadt

Würzburg 1934.

Buchdruckerei Richard Mayr.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. et phil. Amandus Hahn.

Meiner lieben Mutter in Dankbarkeit!

A. Historisches.

Die führende Rolle, welche das Kopfmark beim Atmungsprozeß spielt, war schon Galen bekannt, nämlich daß die Atmungsbewegungen des Thorax und des Zwerchfells bei Abtrennung des Gehirns vom Halsmark gewöhnlich dauernd stillstehen, während die akcessorischen Atembewegungen im Bereiche der von Hirnnerven versorgten Atemmuskel noch fortgehen.

Auch den spinalen Kernen der Atemmuskel ist die Fähigkeit rhythmischer Reizaussendung nicht ganz abzusprechen, was besondere Versuchsbedingungen auch nach Abschaltung des Kopfmarkes ergaben.

Außer diesen beiden Atmungszentren wird noch die Existenz eines dritten sogenannten Exspirationszentrums für die komplizierte Bewegungskombination der aktiven Exspiration angenommen, welche Levandowsky (2) als Erster nachzuweisen versuchte.

Der wichtigste Faktor der Atmungserregung bleibt jedoch beschränkt auf die Existenz des bulbären Atemzentrums, kurz Atmungszentrum genannt. Die genaue Lokalisation desselben in der Rautengrube der Med. oblong. wurde einwandfrei festgestellt teils durch schrittweise chemische Abätzung der Substanz des verlangerten Markes, durch Kauterisation oder Absaugung, teils auch durch Reizversuche mit feinen Nadellektroden.

Die später angestellten Froschversuche von Schrader (18 c) zeigten einwandfrei einen Zusammenhang der Atmungserregung mit dem Zentrum in der Medulla. Die Abtragung des Gehirnes einschließlich des vorderen Teiles des Kopfmarkes ließ die Atmung im wesentlichen ungestört, ebenso stellte sich bei einer glatten Trennung des Kopfmarkes vom Rückenmark an entsprechender Stelle die Atmung sehr bald wieder her. Bei vollständiger Entfernung der Medulla konnte man keinerlei Atembewegungen mehr beobachten.

Es besteht eine alte Streitfrage, ob die Aussendung der Reize seitens des Atmungszentrums reflektorisch geschehe als Ausdruck gewisser ihm zugehender nervöser Erregungen, die Reizzusendung also an äußere Bedingungen des aktiven Atmens gebunden sei. Ein ganzes Jahrhundert versuchte dies zu entscheiden.

Den Zusammenhang zwischen dem Gasgehalt des Blutes und der Tätigkeit des Atemzentrums suchte man in einer Wirkung des Blutes auf periphere Nerven. Diese wieder sollten die Atembewegungen nach Art der Reflexbewegungen bewirken.

Marshall Hall (15) glaubte, daß die Vagi allein die Atembewegungen anregen. Volkmann (2) und Vierordt (23) dagegen schrieben sämtlichen Nerven des Körpers die Schuld zu. Schiff (7) endlich stellte eine vermittelnde Ansicht auf, wonach für gewöhnlich durch die Vagi die Respiration angeregt werden soll. Seien aber diese durchschnittlich, so wachse der Reiz, bis er zur Reizung anderer, schwerer erregbarer Nerven hinreiche.

Weiterhin treten ein für eine Erregung des Atemzentrums auf reflektorischer Basis über das sensible Nervengebiet Vierordt und Baglioni (62).

Andererseits erschien es jedoch wahrscheinlicher, daß die Erregungsreize im Atemzentrum selbst, unabhängig von äußeren Einflüssen sich bilden könnten, daß also diese Auffassung zweifellos die richtige sei.

Rosenthal (9) nahm dabei an, daß die Einwirkung des Blutes eine d i r e k t e, ohne Mitwirkung sensibler Nerven in der Med. oblong. stattfindende sei. Er kam zu dieser Ansicht, weil die Atembewegungen noch fortdauern, das Atemzentrum immer noch rhythmische Reize aussendet, obwohl alle durch Operation erreichbaren sensiblen Zuleitungen unterbrochen waren. Das Großhirn war exstirpiert, die Vagi durchschnitten und das Rückenmark unterhalb des Abgangs der Atemnerven durchtrennt, also fast alle sensiblen Nerven waren dabei vom Atemzentrum abgetrennt. Es bleiben bei dem Versuch, wie Rosenthal berichtet, nur einige Hirnnerven und die hinteren Wurzeln des Halsteiles des Rückenmarks übrig. Durch diese könnten sensible Erregungen dem Atemzentrum zugeführt werden und es ist ihnen deshalb auch eine besondere Bedeutung zugeschrieben worden.

Rach (8) will gefunden haben, daß die Durchschneidung dieser hinteren Wurzeln aus dem Halsteile des Rückenmarks ganz allein genüge, um die Atembewegungen aufzuheben.

Es gelang aber Rosenthal (9) die Atembewegungen deutlich fortdauern zu sehen, nachdem das Rückenmark, das Gehirn, alle hinteren Wurzeln und beide Vagi durchschnitten waren. Auf der anderen Seite will er nachgewiesen haben, daß Atembewegungen auftreten, wenn an einem apnoisch gemachten Tier unter Fortsetzung der Lufteinblasungen die zum Gehirn gehenden Gefäße verschlossen werden.

So wurde also das Atemzentrum von einer Sauerstoffüberladung befreit und die vorhandene Kohlensäure regte das Atemzentrum an, was ich später darlegen werde.

Jedenfalls konnte Rosenthal feststellen, daß es nur auf die Beschaffenheit des Blutes im Gehirn und nicht in den peripheren Organen ankommt, und so kam er zu seiner Folgerung, daß bei der Atemerregung der Sauerstoff eine Rolle spiele.

Pflüger und Schmidt (18) kamen noch etwas näher mit ihrer Hypothese, nämlich daß sich bei Sauerstoffmangel im Blut gewisse, leicht oxydierbare Stoffe anhäuften, welche reizend auf das Atemzentrum wirkten.

Jedenfalls steht mit Rosenthal fest, daß die reflektorische Theorie der Atemerregung längst überholt sein dürfte.

Ueber experimentelle Studien beim Kaninchen veröffentlichte Marckwald (25) einige Thesen. Unter anderem sind die Atemzentren in der Med. oblong. automatisch tätig. Diese könnten aber nur Atemkrämpfe auslösen, keine regelmäßigen rhythmischen Atembewegungen.

Man dürfte dabei aber den Einfluß des Blutes ausgeschaltet haben.

So kam Loewy (18 a) auf einen Zusammenhang der chemischen Zusammensetzung des Blutes mit der Tätigkeit des Atemzentrums. Er stellte fest, daß Sauerstoffmangel, solange er nicht excessiv wird, ein weit schwächerer Atemreiz ist, als die CO_2 und „die von Zuntz und Geppert (8) studierten Stoffwechselprodukte der Muskeltätigkeit".

Loewy hat weiterhin wie Knoll (20), Langendorff (2), Franck und Foà (16) umfangreiche Versuche angestellt und so dürfte mit ihnen die Annahme einer nichtreflektorischen Arbeitsweise des Atemzentrums ebenfalls sehr wahrscheinlich sein, noch dazu da der Grund, warum das Atmungszentrum bei den Versuchen doch noch regelmäßige Reize aussendet, in der gänzlichen Unmöglichkeit liegt eine vollständige Isolierung von allen peripheren Nerveneinflüssen durchzuführen.

Die propiozeptiven Reize, welche von den sich in Bewegung befindenden Atemmuskeln ausgehen, können dabei nicht ausgeschaltet werden. Weiterhin leitet die operative Isolierung und Reizunterbrechung dem Zentralnervensystem selbst wieder so viel Reize von den Querschnitten der durchschnittenen Nervenbahnen zu.

So kam Baglioni (6 a) zu dem Trugschluß, daß die Atmungserregung der Ausdruck einer reziproken Innervation antagonistischer Muskel sei, jede Atemphase hemme durch Erregung zentripetaler Atemmuskelnerven sich selbst wieder und so entstehe die entgegengesetzte Atemphase. So würden also die Atembewegungen durch Erregung ihrer sensiblen Zuleitungen sich von selbst fortsetzen.

Diese Ansicht der reflektorischen Reizaussendung des Atemzentrums durch die nervösen Einflüsse der aktiven Atmung konnte Winterstein (18 i) widerlegen.

Durch Curarevergiftung des Tieres werden alle Bewegungen und damit auch die durch sie erzeugten afferenten Reize ausgeschaltet. Als Index der Tätigkeit des Atemzentrums sollten anstelle der un-

ter diesen Bedingungen fortfallenden Atembewegungen vom Phrenicus etwa ableitbare Aktionsströme dienen.

So konnte festgestellt werden, daß das Atemzentrum nach ruhiggestellter Atmung und nach Ableitung der Aktionseinflüsse des Phrenicus, gezeigt durch ein empfindliches Saitengalvanometer, noch rhythmische Reize aussendet.

Die Atmung kann nach Abstellung der künstlichen Ventilation außer an curarisierten Tieren auch ruhig gestellt werden durch Meltzer-Insufflation.

Die intratracheale Insufflation nach Meltzer ist eine Ventilation der Trachea durch Zuführung von Sauerstoff mittels eines in die Trachea eingeführten Rohres ohne aktive und passive Atembewegungen.

Winterstein's Aktionsstromkurven vom Phrenicus geben dabei die Ströme wieder, welche nach Abstellung der künstlichen Ventilation bei den durch intravenöse Injektion von Curare völlig bewegungslos gewordenen Tieren gewonnen wurden. Sie zeigen, daß auch nach Fortfall aller durch die Atembewegungen etwa auslösbaren afferenten Impulse die Tätigkeit der Atemzentren in völlig rhythmischer Weise weitergeht.

Aeltere, von ganz anderen Gesichtspunkten aus angestellte Versuche ergaben das gleiche Resultat.

So war es Macdonald und Reid (11 a) gelungen, rhythmische Aktionsströme von dem zentralen Teil des durchschnittenen Phrenicus curarisierter Kaninchen nach Sistierung der künstlichen Atmung abzuleiten, die ohne Zweifel ein Ausdruck der durch Asphyxie verstärkten Tätigkeit der Atemzentren waren. Diese beiden Autoren haben aber nicht die Bedeutung ihrer Versuche für die Theorie der Atmung erkannt.

Es bedingen also die durch die aktiven Bewegungen bei der Atmung ausgelösten Erregungen sensibler Nerven nicht die Atmungsrhythmik.

Man dachte auch, daß sich die Atmung durch chemische Vorgänge selbst steuere. Es sollte nämlich die höhere Venosität des Blutes bei der Exspiration die Inspiration automatisch hervorrufen, welche durch die venöse Beschaffenheit des Blutes zu deren Behebung in diesem Augenblick bedingt werde. Nach Behebung dieser Venosität würde die Aufhebung des Inspirationsreizes nunmehr veranlaßt werden.

Aber bei Einatmung von CO_2-reicher und O_2-freier Luft, oder bei Aufhebung der Blutzirkulation in der Med. oblongata beim blutleeren abgeschnittenen Kopf, geht die Atmung noch weiter, wo also diese Selbststeuerung der Atmung unmöglich gemacht wurde.

Auch Minkowski (14) hat durch viele andere wissenschaftliche Darlegungen eine solche Ansicht widerlegt. Er ging aus von der

Tatsache, daß die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes nach den schätzungsweisen Messungen von Loewy (18 d), von Schrötter und Plerch gerechnet nicht so groß ist, daß in der Zeit vom Beginn bis zum Aufhören einer Inspirationsbewegung das infolge dieser Inspirationsbewegung in der Lunge besser arterialisierte Blut schon bis zum Zentralnervensystem gelangt und hier seine Wirkungen bereits ausgeübt haben könnte. Weiterhin fügt er noch hinzu, daß die Zusammensetzung der Lungenluft durch den einzelnen Atemzug nur wenig verändert wird, denn die Menge der durch den einzelnen Atemzug zugeführten Luft ist im Verhältnis zu der Luftmenge, die in der Lunge zurückbleibt, nur gering. Der einzelne Atemzug kann daher auch nicht von wesentlichem Einfluß auf die Sauerstoffversorgung der nervösen Zentralorgane sein, wodurch die Möglichkeit einer Selbststeuerung der Atmung durch den Gasgehalt des Blutes vollkommen ausgeschlossen erscheint.

Ohne Zweifel ist die nun im Atemzentrum nachgewiesene Bildung der Reize abhängig von der Blutbeschaffenheit.

Wie sich die Funktionstätigkeit aller Organe durch die jeweilige Inanspruchnahme selbsttätig regelt, so wird auch die jeweilige Arbeitsleistung beim Atmen geleistet durch die eben vorherrschende Venosität des Blutes, zu deren Aufhebung in der Hauptsache der Mensch gezwungen ist, Atmungsorgane zu gebrauchen. Alles, was imstande ist, den venösen Blutcharakter zu vermehren, bedingt zugleich eine sichtbar erhöhte Tätigkeit der Lungen.

So glaubten früher Marshall Hall (15) und Traube, nachdem diese Erhöhung der Venosität des Blutes zu Dyspnoë führt, daß das so beschaffene Blut in der Peripherie den Vagus reize, andere wieder wie Volkmann (2), Vierordt (23), Filehne und Kionka (8) stellten die Hypothese auf, daß dieses Blut für andere sensible Nerven einen Reiz darstelle. Letztere, bezw. der Vagus würde dann das Atmungszentrum reflektorisch anregen.

Daß ein reflektorischer Zusammenhang zwischen Atmungszentrum und Vagus trotz Durchtrennung der beiden peripheren Vagusstümpfe am Halse tracheotomierter Hunde besteht, konnte dabei Beccari vor ganz kurzer Zeit feststellen. Diese reflexartigen Erregungen sind jedoch vollkommen unabhängig von den Veränderungen des Blutdrucks, bezw. der Blutbeschaffenheit.

Es ist jedoch einwandfrei erwiesen, daß das Blut auf direktem Weg auf das Atemzentrum einwirkt.

B. Rolle von CO_2 und O_2 bei der Atmung.

Welche Eigenschaften des Blutes es aber sind, von denen die Wirkung auf die Atemregulierung ausgeht, darüber wird auch heute noch debattiert. Sicher sind es nach Minkowsky Veränderungen des Blutes, die es im Stoffwechsel erleidet und welche von der Intensität der Stoffwechselvorgänge abhängig sind. Da nun durch die in den Geweben ablaufenden Stoffwechselprozesse das arterielle Blut in venöses umgewandelt wird, und die Lungenventilation den Zweck hat, die Rückwandlung des venösen Blutes in arterielles zu ermöglichen, so lag es nahe, in erster Linie an diejenigen Eigenschaften des Blutes zu denken, durch welche sich das venöse Blut vom arteriellen unterscheidet, also zunächst an die Aenderungen des Gasgehaltes. Ob es nun aber die Abnahme des Sauerstoffgehaltes oder die Ueberladung mit Kohlensäure ist, durch welche die Leistungen des Atemmechanismus geregelt werden, darüber konnte man sich nicht einigen.

Diesen Einfluß von CO_2-Vermehrung und Sauerstoffmangel, welche die Venosität des Blutes ausmachen, auf das Atmungszentrum, wollten dabei zahlreiche Untersuchungen über Arbeitsvermehrung und Arbeitseinstellung des Atmungszentrums erklären.

So hatte Rosenthal zuerst gezeigt, daß schon die Abnahme der Sauerstoffzufuhr allein eine Verstärkung der Atembewegungen bewirkt.

Dohmen und Pflüger (18 b) fanden, daß auch bei normalem und selbst gesteigertem Sauerstoffgehalt des Blutes durch einen Kohlensäureüberschuß die Atembewegungen verstärkt werden können.

Seitdem haben Baglioni (6 a) und Douglas (6 b) und mit ihnen wohl die meisten Autoren angenommen, daß sowohl Sauerstoffmangel wie Kohlensäureüberschuß an der Erregung des Atemzentrums beteiligt sind, doch ist die Bedeutung dieser beiden Faktoren sehr verschieden bewertet worden.

Man will auch einen weiteren Erregungsantrieb gefunden haben, der durch die Muskeltätigkeit entstünde.

So zeigte Walther (3), daß die Injektion von Säuren wie HCl durch die damit verbundene Verminderung der Blutalkaleszenz eine Reizung und darauffolgende Lähmung des Respirationszentrums hervorrufen, die durch rechtzeitige Zufuhr von Alkali wieder behoben werden kann. Hierbei war der O_2-Gehalt des Blutes unverändert, der CO_2-Gehalt stark herabgesetzt. Lehmann (18 a) folgerte daraus, daß die durch die Muskeltätigkeit erfolgende Alkaleszierung des Blutes einen erheblichen Anteil an der Erregung des Atemzentrums haben müsse.

Einen noch besseren Beweis für die Erregung es Atemzentrums durch bei der Tätigkeit gebildete Stoffe will, wie Winterstein be-

richtet, Mosso (8) geliefert haben durch seinen Nachweis, daß das Blut eines tetanisierten Hundes, das einem in Narkose befindlichen anderen Hunde injiziert wurde, bei diesem Beschleunigung des Herzschlages und Dyspnoë erzeugt.

Geppert und Zuntz (8) geben beweisende Versuche an, daß der Reiz, der bei Muskeltätigkeit gebildet, die vermehrte Atemtätigkeit veranlaßt, in die Blutbahn gelangen müsse, um einen Atemreiz zu bilden. Daß dieser hypothetische Stoff durch den Urin nicht ausgeschieden wird, hat Loewy bereits bewiesen. Nach Speck (21) muß der atemerregende Reizstoff, wie die CO_2 durch die Atmung entfernt werden. Er muß somit identisch mit der Kohlensäure sein, da der vermeintliche Stoff bei der Exspiration wohl kaum zu finden sein wird. Speck glaubt jedoch irrtümlicherweise an eine nervöse Verbindung dieses Stoffes mit dem Atemzentrum.

Die Frage der Zusammenhänge zwischen Sauerstoffmangel und Kohlensäureüberschuß dürfte auch heute noch nicht völlig geklärt sein.

Je mehr Kohlensäure mit der Luft eingeatmet wird, desto stärker gestaltet sich die Atemtätigkeit. Zahllose ältere Untersuchungen haben dies schon festgestellt.

So schreibt Hermann (18 b), daß mit Pflüger in der CO_2-Anhäufung das erregende Moment für Atmung und Krämpfe liege. Pflüger konnte finden, daß sowohl Sauerstoffmangel des Blutes ohne gleichzeitige Kohlensäureanhäufung im Blute, als auch CO_2-Anhäufung im Blute ohne gleichzeitigen O_2Mangel des Blutes Dyspnoë bewirken. Nach Hermann ist darnach in allen Fällen die Kohlensäure das wirksame Agens. Der Grad ihrer Wirksamkeit hänge aber von dem gleichzeitigen Sauerstoffgehalt des Blutes ab.

Daß die Kohlensäureatmung (bei normalem O_2-Gehalt) Dyspnoë erregt, konnte Propeit (18 c) anhand seiner Versuche an Katzen, Kaninchen und Hunden beweisen. Es zeigten sich alle Symptome einer wahren Dyspnoë: Vertiefung der Atmung, Erhöhung des arteriellen Blutdrucks, Pulsverlangsamung durch zentrale Vagusreizung und Erweiterung der Pupille, also eine allgemeine Erregung des Kopfmarkes, welche wohl kaum eine Narkotikum besitzt, welch letzteren Standpunkt Benedicenti (8) vertrat, indem er die Wirkung der Kohlensäure als die eines Narkotikums im „Reizstadium" ansah. Es ist aber kein Narkotikum bekannt, welches mit Benedicenti dyspnoëartig oder der Kohlensäure analog wäre (Kropeit).

Nach den Kaninchenversuchen von Plavec soll die Kohlensäure nicht nur eine größere erregende Wirkung auf das Atemzentrum gezeigt haben als der O_2-Mangel, sondern ihre Wirkung bis zu 50% in der Einatmungsluft beträfe einzig und allein

die Respirationstätigkeit. Der Sauerstoffmangel wirke dabei auch, aber nur als „Summation des Reizes".

Plavec behauptet in seiner Zusammenfassung sogar, daß es sich als sehr wahrscheinlich gezeigt habe, daß der O_2-Mangel im Blute die Erregbarkeit des Atemzentrums schon von Anfang an beständig und progressiverweise verminderte.

Im Ganzen findet dabei ihre Unterstützung die von Miescher-Rüsch (2), Gad und Speck (21) ausgesprochene Ansicht, daß die Kohlensäure im Blute ein normaler Atemreiz sei.

Jedenfalls konnte Plavec (18 f) feststellen, daß die CO_2-Einatmung immer eine erhebliche Vermehrung der Atemfrequenz bewirkte.

Die Versuche von Zuntz und Loewy (2) ergaben, daß jede kleine Steigerung des Kohlensäuregehaltes der Atemluft die Atmung verstärkt, und daß nur bei großen Dosen die Atemgröße infolge der Narkose wieder sinkt. Die stärkste Wirkung schien bei Kaninchen mit einem Kohlensäuregehalt von ca. 15% zusammenzufallen.

Noch stärker als der Mensch reagiert das Pferd auf sehr mäßige Steigerung der Kohlensäuretension, was Zuntz und Hagemann in einer Reihe von Versuchen beobachten konnten.

Zusammenfassend kommt Zuntz zu dem Ergebnis, daß ziemlich erhebliche Aenderungen des Sauerstoffgehaltes der Atemluft die Atmung viel weniger beeinflussen, als mäßige Aenderungen des Kohlensäuregehaltes.

Durch die obigen Untersuchungen dürfte die erregende Wirkung der Kohlensäureatmung einwandfrei erwiesen sein.

Andere Untersucher wieder, wie Verworn, Winterstein und Bendicenti (18 i) machten gegenteilige Angaben, indem sie der CO_2 keine erregende, sondern nur eine narkotische Wirkung auf das Atemzentrum zusprachen. Sie glaubten die Kohlensäure weder als Atemreiz noch als Urheberin einer dyspnoëischen Erregung anerkennen zu dürfen, sie könnte höchstens durch Reizung der peripheren Organe reflektorisch auf das Atemzentrum wirken.

Haldane und Priestley (12) gestalten zum Zweck der Bestimmung der Zusammensetzung der Alveolarluft eine bereits bekannte Methode aus und zeigten deren große Brauchbarkeit in der Atmungsphysiologie. Das Mittel aus den Proben, die teils am Schluß einer normalen Exspiration, teils am Ende einer normalen Inspiration entnommen wurden, ergab die durchschnittliche Zusammensetzung der Alveolarluft.

Diese ursprüngliche Art der Probeentnahme ist von verschiedenen Untersuchern abgeändert worden. Besondere Beachtung verdienen dabei die indirekten Methoden, bei welchen die letzten Mengen von einer Reihe normaler Exspirationen verwertet

werden, sodaß also eine aktive Mitarbeit der Versuchsperson unnötig ist. Außerdem weist auch die direkte Haldane-Priestley-Probe verschiedene Ungenauigkeiten auf.

Haldane konnte jedoch mit Lorrain-Smith (12) feststellen, daß die alveoläre Kohlensäurespannung bei Ruheverhältnissen eine individuell konstante Größe ist, und daß schon bei einer geringsten Kohlensäurezunahme von nur 0,2% die Lungenventilation sich um das Doppelte steigert, so überaus empfindlich ist das Atemzentrum der CO_2 gegenüber

Die alveoläre Kohlensäurespannung in der Ruhe ist jedoch nur unter gleichbleibenden äußeren klimatischen Umständen konstant. Bei Aenderung des Aufenthaltsortes der Versuchsperson oder auch bei Jahreszeitenwechsel zeigen sich gewaltige Schwankungen der Konstanten, was Straub (5) bezw. Lindhard durch Versuche darstellen konnten.

So kam Haldane nach den verschiedensten Versuchen zu dem Ergebnis, daß das Atemzentrum in seiner Funktionstätigkeit unter normalen Umständen direkt von der Kohlensäure beeinflußt wird.

Der schon lange aufgestellte Satz von Miescher (2) ist somit bestätigt, nämlich daß die Atmung bestimmt werde von der jeweiligen Kohlensäurespannung im Atmungszentrum.

Ein weiterer Nachweis dieser Anreizung des Atemzentrums durch die Einwirkung der Kohlensäure war weiterhin Winterstein gelungen.

Nach ihm ermöglicht die Methode der künstlichen Durchspülung des Zentralnervensystems neugeborener Säugetiere mit Ringerlösung eine direkte Untersuchung des Einflusses, den die Beschaffenheit der zirkulierenden Flüssigkeit auf die Atemzentren ausübt.

So bestand nach Winterstein's (18 i) Versuchen bei Durchspülung mit einer Flüssigkeit von geringer CO_2-Tension dauernd Apnoë, während ein Zusatz von Kohlensäure zur Durchspülungsflüssigkeit rhythmische Atmung erzeugte. Die ruhende Atmung, die durch die kohlensäurefreie Ringerlösung hervorgerufen wurde, setzte also sofort bei Umschaltung auf kohlensäurehaltige Ringerlösung wieder ein.

Bei dieser Gelegenheit sei kurz erwähnt, daß nach Winterstein die Apnoë nicht unterbrochen wird bei Sauerstoffmangel, erzeugt durch Durchspülung mit O_2-armer Lösung, sondern daß sie ohne Erregung zur Erstickung führt.

Ebenso stellt eine, durch Ueberventilation erzeugbare Apnoë, wie nachgewiesen durch Ausschwemmung der Kohlensäure das Atemzentrum still. Sie läßt sich hervorrufen durch Ueberventilation mit indifferenten Gasen, wie Wasserstoff oder durch Injek-

tion von kohlensäurebindenden Stoffen wie Na_2CO_3. Diese Versuche von Hougardy und Mosso (8) bestätigen somit einwandfrei Haldane's Untersuchungen.

Mithin ist der überragende Einfluß, welchen die Kohlensäure auf die Erregung des Atemzentrums hat, zweifelsohne erwiesen.

Andererseits steht ebenfalls fest, daß auch Sauerstoffmangel des Blutes oder auch durch Verminderung der Blutmenge eine geringere Darbietung desselben von Einfluß auf die Arbeitsweise des Atmungszentrums ist, welches ja dauernd vom Blut umspült wird.

Die nun folgenden Untersuchungen lehrten, daß unter allen Bedingungen eines gewissen Sauerstoffmangels, mag dieser nun durch Anhalten des Atems nach Hill und Flack, durch Herabsetzung des Luftdrucks in der pneumatischen Kammer wie Boycott und Haldane berichten, oder nach Ward im Hochgebirge (Monte Rosa) oder schließlich durch starke Muskelarbeit nach Pembrey und Cook, Douglas und Haldane erzeugt sein, dieser gleichfalls für die Regulierung der Atmung Bedeutung besitzt, weil unter diesen Bedingungen eine Erregung der Atemzentren schon bei viel geringerem CO_2-Druck, bezw. nach Einatmung sauerstoffreicher Gemische erst bei höherem Kohlensäuredruck als vorher eintritt.

Nach Hough übt folgerichtig die Steigerung des Sauerstoffgehaltes der Einatmungsluft über die Norm eine Wirkung aus. Eine Verminderung sowohl des Minutenvolumens wie der Atemfrequenz wird so herbeigeführt.

Ebenso macht sich erst ganz beträchtliche Sauerstoffherabsetzung der Atemluft bemerkbar. Nach einer tabellarischen Darstellung von Speck (21) steigert sich die Ventilationsgröße von 7433 ccm bei Atmung normaler Luft auf eine solche von 10 713 ccm bei Einatmung eines Luftgemisches mit 7,5% O_2.

Bei Atmung normaler Luft	ist die Ventilationsgröße	7433 ccm
Bei Atmung einer Luft m. 11% O_2	ist die Ventilationsgröße	8040 ccm
Bei Atmung einer Luft m. 7,5% O_2	ist die Ventilationsgröße	10713 ccm

Desgleichen ergibt eine tabellarische Zusammenstellung eine mit der Zunahme des CO_2-Gehalts ebenfalls regelmäßig wachsende Steigerung der Lungenventilation.

Haldane und Lorrain-Smith konnten feststellen, daß selbst bei stärkster Sauerstoffherabsetzung das Dyspnoëgefühl noch ein sehr geringes ist, solange nicht Kohlensäuremangel und die schließlich lähmende Wirkung der Anoxämie sich einstellen.

Die Wirkung des Sauerstoffmangels zeigt sich nach Leimdörfer (4 a) auch dadurch, daß sich die Reizwirkung der Kohlensäure auf das Atiemzentrum durch mangelhafte Sauerstoffanbietung ganz bedeutend steigert.

So zeigt sich auch nach Blutentziehungen, wie Gsell (1 a) beobachten konnte, eine verstärkte Kohlensäurewirkung (15 a).

Auf die Reizwirkung des Sauerstoffmangels am Ende des Apnoëversuches ist auch der Umstand zurückzuführen, daß oft die Atmung wieder einsetzt trotz bestehender Verminderung der alveolären Kohlensäurespannung (8).

Dagegen konnte Vernon durch Versuche zeigen, daß die Apnoë durch Sauerstoffanfüllung der Lunge noch viel weiter hinausgedehnt werden kann (11 c).

Fassen wir die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen zusammen, so können wir sagen, daß aus ihnen einwandfrei hervorgeht, daß die Kohlensäure einen wichtigen chemischen Regulator der Atmungstätigkeit darstellt, daß ferner auch dem O_2-Mangel eine bedeutungsvolle Rolle bei der Regulation der Atmung zukommt. Diese beiden Momente auf eine einheitliche Ursache zurückzuführen, war den Forschern bisher nicht geglückt.

C. Mechanismus der Wirkung von O_2 und CO_2.

Ueber den Einfluß des Sauerstoffmangels vermutete schon Pflüger (18 a), daß oxydierbare Stoffe, die sich bei verminderter Sauerstoffversorgung im Organismus bilden, das Atemzentrum erregen. Den Zusammenhang zwischen den Erstickungserscheinungen beim Einatmen indifferenter Gase und dem dabei vorhandenen Sauerstoffmangel suchte er in einer durch den O_2-Mangel hervorgerufenen Anhäufung von im Körper sich fortwährend bildenden leicht oxydierbaren Stoffen, welche das respiratorische Zentralorgan in der Med. oblong. dabei heftig erregen würden.

Weiterhin kam auch schon Pflüger zu der Annahme, daß gewisse Anhäufungen von Kohlensäure im Blute, wie sie etwa beim Einatmen kohlensäurereicher Gasgemische sich bilden, ebenfalls selbst bei normalem Sauerstoffgehalt des Blutes eine Erregung der respiratorischen Bewegungen und eine Intoxikation hervorzurufen vermögen, welche an Intensität und Geschwindigkeit der Wirkung gegen die durch Sauerstoffmangel bedingten und den Tod schnell herbeiführenden Erstickungserscheinungen fast verschwindend klein ist.

Pflüger schließt mit dem Satz, daß der normale Kohlensäuregehalt des Blutes die normale Med. oblong. errege.

Langendorff's (17) Untersuchungen zeigten zwar noch die Mängel des genaueren Nachweises, aber sie brachten einen weiteren Fortschritt, nämlich daß die oxydierbaren Stoffe von Pflüger (18a)

vor allem organische Säuren seien, die bei Sauerstoffmangel plötzlich im Zentralnervensystem auftreten.

Hopkins (11 c) war es nun gelungen, den einwandfreien Nachweis zu erbringen.

Die schon früher unternommenen Untersuchungen durch Walther und Lehmann (18 a) stellten fest, daß Säuren von gewissen Konzentrationen die Tätigkeit des Atemzentrums erhöhen können.

Der von Zuntz und Geppert geführte Nachweis, daß bei einem Vorgang, der am häufigsten im Leben die Respiration beschleunigt, der Muskelarbeit, nicht wie früher angenommen wurde Sauerstoffmangel bezw. Kohlensäurereichtum den Anlaß zu stärkerer Atmung geben, sondern andere nicht gasartige Stoffe, die mit dem venösen Blut die Muskeln verlassen, den Weg durch die Lungen unverändert zurücklegen können und somit, durch das arterielle Blut zu dem Zentralnervensystem geführt, das Atemzentrum reizen, konnte von Lehmann inbezug der „rätselhaften Stoffe" noch genauer dargelegt werden.

Bei den Untersuchungen wurde auch die Möglichkeit erwogen, daß der Muskel irgend einen Stoff bei der Arbeit produziert, der bereits in minimaler Menge heftig auf nervöse Substanzen, speziell das Atemzentrum, einwirkt.

Es dürfte dabei, wie Lehmann mitteilt, die Annahme gerechtfertigt erscheinen, daß die normale Reizung des Atemzentrums bei der Muskelarbeit nicht allein erfolgt, etwa durch eine einzige chemische Substanz, die in das vom Muskel abstammende Blut tritt, sondern eine ganze Reihe von Veränderungen im Körper stattfinden, die alle mehr oder weniger auf den Endeffekt wirken, nämlich Erregung des Zentrums.

So wird in gewissem Grade auch die Erwärmung des Blutes durch die Muskelarbeit das Atemzentrum in Mitleidenschaft ziehen (Lehmann).

Um über diese Zusammenhänge Aufschluß zu erhalten, schlägt Lehmann anstelle des analytischen Weges (Untersuchung des das Atemzentrum umspülenden Blutes) den synthetischen vor, indem man verschiedene als möglich in Betracht kommende Körper in den Kreislauf bringt und ihre Wirkung auf die Atemmechanik studiert.

Die erregende Wirkung von Säuren in gewisser Verdünnung zeigten die pharmakologischen Arbeiten von Walther wie von Lehmann bei einer Unmenge von Kaninchenversuchen.

Den Tieren wurden nach Walther in dreimaligen darauffolgenden Gaben im Lauf eines Tages vermittels Injektion entsprechend verdünnte, den Organismus nicht ätzende Säuren verabreicht. Es wurden sowohl anorganische wie auch organische Säuren verwendet. Den Beginn der Erscheinungen bildete in jedem Fall eine

Steigerung der Respirationsfrequenz. Dann wurden die einzelnen Atembewegungen tiefer, mühsamer, bis die nunmehr ganz oberflächlich und schwach gewordenen Atemzüge sistierten kurz vor Eintritt des Todes. Jedenfalls konnte nach der ersten Dosis eine heftige Erregung des Atemzentrums beobachtet werden.

Diese Untersuchungen besaßen jedoch den Mangel, daß die Kohlensäure im Blut durch die injizierten Säuren frei wurde. Diese Fehlerquelle konnte Winterstein (26) am ringerdurchströmten Zentralnervensystem beseitigen.

Letzterer kam nun auf den Gedanken, die erregende Wirkung der Kohlensäure und des Sauerstoffmangels auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen und stellte die Theorie auf, daß die Regulierung der Atmung durch die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes geschehe, indem letztere innerhalb gewisser Grenzen parallel läuft mit der Erregbarkeit der Atemzentren. Die Atmung habe die Aufgabe, die H'-Ionenkonzentration des Blutes konstant zu erhalten.

Es besorgen also nach dieser Theorie weder der Sauerstoffmangel noch die Kohlensäurespannung als solche, sondern einzig und allein die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes die chemische Regulierung der Atmung.

Darnach erklärt sich, wie Pflüger mitteilt, die dyspnoische Steigerung der Atmungstätigkeit sowohl bei Anhäufung von Kohlensäure wie bei Sauerstoffmangel durch die in beiden Fällen eintretende Steigerung des Wasserstoffionengehaltes des Blutes, die im ersteren Fall von der CO_2-Anhäufung, im letzteren von den sauren Produkten unvollkommener Oxydation herrühre.

Als logische Notwendigkeit ergibt sich dann auch die algebraische Summierung dieser beiden Wirkungen, die in den Beobachtungen Haldane's zum Ausdruck kommt, daß bei O_2-Mangel bereits ein geringerer CO_2-Druck zur Erzielung der gleichen Erregung genügt, daß umgekehrt die Erregungserscheinungen des O_2-Mangels ausbleiben, wenn gleichzeitig durch forcierte Atmung die CO_2 aus dem Blute ausgewaschen wird, und daß das Alternieren dieser beiden Faktoren (Sauerstoffmangel und Akapnie) Cheyne-Stokes'sches Atmen erzeugt, wie Douglas und Haldane in ihren interessanten Experimenten dargetan haben.

Pflüger erklärt weiter, wenn der H'-Ionengehalt des Blutes unter ein gewisses Maß sinkt, so würde die Erregbarkeit der Atemzentren vollständig erlöschen, und es trete somit Apnoë ein. Dies müsse der Fall sein bei Auswaschen der Kohlensäure durch forcierte Lungenventilation (Akapnie), bei künstlicher Erhöhung der Blutalkalescenz durch Injektion von Alkali, ebenso wie bei direkter Durchspülung der Zentren mit CO_2-armen Flüssigkeiten, im letzteren Falle auch bei O_2-Mangel, weil die entstehenden Erstik-

kungsstoffe immer wieder entfernt werden und so die zur Funktion der Zentren erforderliche H-Ionenkonzentration nicht erreicht werde.

Auch Porges (24) war zu der gleichen Vorstellung gekommen über die Bedeutung der Atmung für die Konstanz der Reaktionsverhältnisse des Blutes, bezw. über den Zusammenhang zwischen Blutalkaleszenz und Atmung.

So fand er mit seinen Mitarbeitern Leimdörfer und Marcovici (24), daß auch die Lungentätigkeit, wie die Magenverdauung und die Tätigkeit von Niere und Leber eine die Blutalkaleszenz regulierende Bedeutung hat.

Alle diese Organe scheiden nämlich Substanzen aus, welche die Blutalkaleszenz aufrecht erhalten. So geschieht dies durch die Tätigkeit von Niere mittels Ausscheidung von sauren Substanzen sowie durch die Tätigkeit der Leber mittels Ammoniakbildung.

Man entwickelte nun etwa folgenden Gedankengang: Wie bekannt, reizt Säuerung des Blutes das Atemzentrum zu erhöhter Tätigkeit, es wird dadurch mehr Kohlensäure aus dem Blute ausgepumpt, die Kohlensäurespannung des Blutes sinkt. Da aber die Kohlensäure saure Valenzen besitzt, so ist damit eine Herabsetzung der Blutacidität herbeigeführt.

Die Theorie, daß die Regulierung der Atmung durch die Wasserstoffionenkonzentration erfolge, vermag auch die unter pathologischen Bedingungen auftretenden Erscheinungen befriedigend zu erklären.

So fand Winterstein die Erklärung dafür, daß nach Porges und seiner Mitarbeiter bei kardialer Dyspnoë und auch bei vielen mit Dyspnoë einhergehenden Erkrankungen der Atmungsorgane die CO_2-Spannung des Blutes nicht, wie man erwarten könnte, erhöht, sondern herabgesetzt ist.

Unter diesen Umständen kann man wohl behaupten, daß die Atmung einen überaus empfindlichen Regulator der Reaktion des Blutes darstellt.

Diese „Neutralitätstheorie" Winterstein's, welche also besagt, daß die aktuelle Reaktion, die Wasserstoffionenreaktion des Blutes, den wahren Stimulus des Atemzentrums ausmacht, fordert dabei, daß durch Lunge und Nieren immer so viele H'-Ionen ausgeschieden werden, daß das Blut eine gegebene H'Ionenkonzentration bewahrt.

Eine solche quantitative Prüfung der Theorie konnte Winterstein nicht vornehmen, weil man erst später über eine brauchbare Methode zur Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes bei gegebenem CO_2-Druck verfügte.

Wenn man die Neutralitätstheorie als richtig voraussetzt, ist es nach Hasselbach (4 b) naheliegend, in allen Fällen, wo die CO_2-

Spannung des Blutes abnorm niedrig gefunden wird, auf eine vermehrte Produktion von intermediären sauren Stoffwechselprodukten zu schließen.

Daraus folgerte man, daß der Effekt, die Lungenventilation und damit die Spannung der Blutkohlensäure, von der Größe des Reizes und von der Reizbarkeit des Zentrums abhängen muß.

Hasselbalch (4 b) gab nun dieser seiner Neutralitätstheorie eine exakte Grundlegung, indem er durch Diätversuche an sich selbst zeigte, daß durch Diätformen, welche in den Wasserstoffionenhaushalt des Organismus eingreifen, entsprechende Aenderungen der alveolären Kohlensäurespannung hervorgerufen werden können, ohne daß sich die Erregbarkeit für Kohlensäure im Atemzentrum, die Reizbarkeit des Atemzentrums, verändert.

Er folgert daraus, daß unter allen Umständen die CO_2 durch ihren Säurecharakter auf das Atemzentrum inzitierend wirkt, und daß die Lungenventilation unter anderem als Mittel dazu verwertet wird, eine Norm für die H'-Ionenkonzentration des Blutes aufrechtzuerhalten.

Zwei Faktoren beherrschen nach Hasselbach zusammen die chemische Atmungsregulation: Reizbarkeit des Atemzentrums und Neutralitätsregulation. Es gehe somit die Größe der alveolären CO_2-Spannung als Funktion der beiden Faktoren hervor, sie könne also nicht als physiologische Konstante betrachtet werden.

Barcroft (22) stellte etwas später die gleichen Untersuchungen an und kam zu dem selben Ergebnis wie Hasselbalch.

So konnte die Hypothese der Neutralitätsregulation eine sehr weitgehende Anerkennung finden. Man hat dagegen jedoch auch Einwände erhoben. Zwei Punkte sind dabei bisher noch nicht völlig geklärt. Man fragte sich, ob die Wirkung der Kohlensäure auch tatsächlich im H'-Ion oder im HCO_3-Anion begründet sei. Weiterhin konnte noch nicht der Zusammenhang der durch andere Einflüsse bedingten Aenderungen in der Erregung des Atemzentrums mit der Atemregulation gefunden werden.

Auf Grund ihrer Untersuchungen schließen Laqueur und Verzár (18 b) auf eine spezifisch erregende Wirkung des HCO_3-Anions, da die Erregungswirkung starker Säuren auf das Atemzentrum anders gestaltet sei als die tatsächlich bestehende Wirkung der Kohlensäure. Die Wasserstoffionenkonzentration, bei der beispielsweise HCl erregend auf das Atemzentrum wirkt, sei von einer weit höheren Größenordnung als die, bei welcher CO_2 seine Erregung entfalte.

Die Versuche von Brailsford Robertson, die sich auf die Ansichten Winterstein's stützen, konnten die Anschauung von Laqueur und Verzár nicht widerlegen.

Hasselbalch (4 b) jedoch weist diese Ansicht zurück. Es sei ebenso anzunehmen, daß die H'-Ionenwirkung der körperfremden Säuren einen geringeren Effekt hervorbringe, weil bei diesen Säuren das Anion eine schädigende, lähmende Wirkung auf das Atemzentrum entfalte.

Eine Hemmungswirkung des Säureanions ist aber nicht wahrscheinlich nach Hooker, Wilson und Connet (1 a), welche somit eine spezifische Reizwirkung des HCO_3-Ions vertreten.

Daß CO_2 auch bei übernormaler Blutalkalescenz noch hyperpnoëisch wirkt, konnte Skott (1 b) zeigen, indem er Sodalösung in die Blutbahn injizierte.

Wie Collip (11 e) mitteilt, kann man Apnoë durch große Dosen von Natriumbicarbonat in einem Zeitpunkt aufheben, wo die H'-Ionenkonzentration noch sehr tief steht.

Gsell (19) widerlegt dies, indem nach seiner Anschauung durch $NaHCO_3$ die Dissoziation des Kohlensäuremoleküls zurückgedrängt werde und somit das undissoziierte $NaCO_3$ leichter in die Zellen der Hirnmasse eindringe und hier Säurewirkung entfalte. Es würde also eine intracelluläre Acidose bei Hyperalkalämie sein.

Desgleichen will Winterstein die obigen Befunde erklären, die anscheinend mit der Regulationshypothese in Widerspruch stehen. Er greift dabei auf die Beobachtungen von Jacobs (1 c) zurück, daß mit Neutralrot angefärbte Seesterneier in verschieden zusammengesetzten Lösungen gleichen H'-Ionenkonzentrationsgrades verschiedene Reaktion ihres Zellinhalts zeigen, was durch verschiedene Färbung erkennbar ist.

Durch diese Umstände formuliert Winterstein seine Reaktionstheorie dahin, daß die Atmung in den Lungen reguliert wird durch die Anzahl der Wasserstoffatome im Atemzentrum, welche wiederum im Zusammenhang bezw. im Abhängigkeitsverhältnis steht von den Stoffwechselvorgängen, von der Wasserstoffzahl des umspülenden Blutes und von dem Ergebnis an Wasserstoffatomen der die Reaktion hervorrufenden Bestandteile.

An Hand dieser Hypothese dürften dann wohl auch die Untersuchungen von Trevan und Books (11e) ihre Erklärung finden, nämlich daß bei tief narkotisierten Tieren, deren Atemzentrum noch durch spontanes Atmen in Tätigkeit ist, eine weitgehende Veränderung der H'-Ionenkonzentration ohne Einfluß ist.

Ebenso wäre auch die von van Slyke, Austin und Cullen (10 b) erkannte Tatsache, daß in Aethernarkose schwere Acidosis ohne Vermehrung der Lungendurchlüftung bestehen kann, mit der Reaktionshypothese auf Aenderungen der Nervenzellenpermeabilität zurückzuführen.

Vielleicht sind auch die Produkte der Muskelarbeit für die Durchlässigkeit der Nervenzellen von Einfluß. Es fände sich dann

auch eine Erklärung der von Barr (10 c) gefundenen Zunahme der Acidosis nach Muskelarbeit zu einer Zeit, wo die Lungenventilation bereits wieder gewaltig im Abnehmen begriffen war.

Ob alle scheinbaren Erregbarkeitsänderungen des Atemzentrums auf derartige Prozesse zurückzuführen sind oder ob außer dem H'-Ionenzustand des Zellinhalts nicht doch auch noch andere Momente der Reizbildung in Frage kommen, müssen die Untersuchungen der Zukunft ergeben.

Die jüngsten experimentellen Untersuchungen an Kaninchen von Gollwitzer-Meier (13) ergaben einen Zusammenhang der Erregbarkeit des Atemzentrums für den H'-Ionenreiz mit der Konzentration der anderen Ionen des Blutes. Die Reizgröße einer H'-Ionenkonzentration auf das Atemzentrum wird darnach bestimmt durch die Gesamtheit aller übrigen im Blut vorkommenden Ionen und zwar vorzugsweise durch die Kationen. Die H'-Ionen sollen schon während eines Blutumlaufs im Zusammenhang mit Aenderungen der CO_2-Spannung einem dauernden Wechsel ihrer Konzentration unterliegen, und für die Auslösung der einzelnen Atemzüge jedenfalls eine überragende Bedeutung besitzen. Die Erregbarkeit des Atemzentrums für H'-Ionen ist nach Gollwitzer-Meier abhängig von einem Ionenausgleichgewicht im Blut, und zwar ändert sich die Erregbarkeit mit der Größe des Quotienten

$$\frac{(\acute{K})\ HPO_4'' + HPO_4')}{(C\ddot{a})\ (M\ddot{g})}$$

Die Erregbarkeit des Atemzentrums nimmt also zu mit einer Steigerung der K- und Phosphationen im Blut und einer Verminderung der Ca-Ionen, sie sinkt bei einer Zunahme der Ca- und Mg-Ionen. Dem Ca komme hierbei die größte Bedeutung zu, da wahrscheinlich auch das Phosphat nur indirekt durch Aenderung der Ca-Ionisierung wirke. Da die Dissoziationsverhältnisse des Kalks im Blut auch von der H- und Bikarbonationenkonzentration abhängig seien, so gewinnen auch diese Einfluß auf die Größe des Ionenquotienten. Es könnte daher unter gewissen Voraussetzungen allein schon eine Aenderung der Blutreaktion genügen, die Erregbarkeit des Atemzentrums zu beeinflussen, und zwar müßte theoretisch die Erregbarkeit des Atemzentrums sich im umgekehrten Sinne wie die H'-Ionenkonzentration ändern.

Diese höchst interessanten Befunde von Gollwitzer-Meier (13) wurden bisher noch nicht nachgeprüft. Jedenfalls wäre damit wohl eine annähernd endgültige Klärung der Vorgänge bei der Atmungserregung gegeben.

Henderson (10 a) will nun die Feststellung gemacht haben, daß Sauerstoffmangel im Gegensatz zu Kohlensäurevermehrung nach Vagotomie nicht mehr hyperpnoisch wirke. Die bisher gefundene Gleichartigkeit der Reizwirkung bei O_2-Mangel und bei CO_2-Vermehrung wäre somit in Frage gestellt.

Die schon viel früher erzielten Ergebnisse von Scott (11 c) ergaben allerdings eine Widerlegung dieses Einwandes.

Dieses ungleiche Verhältnis zwischen Kohlensäurevermehrung und Sauerstoffmangel bräuchte man ja gerade nicht auf etwaige andere Vorgänge im Atemzentrum beziehen, es könnten auch daran verschiedene Einflüsse von seiten des Gefäßsystems oder der Erfolgsorgane der Atmung beteiligt sein.

Das noch nicht einwandfrei festgestellte Exspirationszentrum wird nach Lumsden (11 f) nur durch Kohlensäurevermehrung gereizt, steht also nicht im Einklang mit der Reaktionstheorie.

Auch die Erregung des Atemzentrums bei Arthropoden, Fischen und Amphibien hat andere Bedingungen. Hier wirkt CO_2-Anhäufung im Gegensatz zu O_2-Mangel nicht erregend, was durch die Befunde von Babák (18 g) dargelegt ist.

Zusammenfassung.

A. Nachdem man sich ein Jahrhundert lang gestritten hatte über eine reflektorische Erregung des Atemzentrums, stellte Rosenthal durch Versuche fest, daß die Einwirkung des Blutes auf das Atemzentrum eine direkte ist. Damit wurde die Theorie von der reflektorischen Atembewegung endgültig beseitigt.

Loewy entdeckte dann einen Zusammenhang der chemischen Zusammensetzung des Blutes mit der Atmungstätigkeit.

Auch die Atmungsrhythmik wird, wie Versuche von Winterstein, Macdonald und Reid beweisen, nicht durch die aktiven Bewegungen bei der Atmung ausgelöster Erregungen sensibler Nerven bedingt, sondern durch die Blutbeschaffenheit.

B. Bei den hiefür ausschlaggebenden Stoffen im Blute fanden Dohmen und Pflüger, Zuntz und viele andere, daß nicht allein eine geringere Sauerstoffzufuhr, sondern vor allem ein Kohlensäureüberschuß die Atembewegungen verstärkt.

Faßt man die Untersuchungen hierüber zusammen, so sieht man daraus einwandfrei, daß die Kohlensäure einen wichtigen chemischen Regulator der Atmungstätigkeit darstellt, aber auch dem Sauerstoffmangel eine bedeutungsvolle Rolle bei der Atemregulation zukommt.

C. Was den Mechanismus der Wirkung von O_2 und CO_2 betrifft, hatte Pflüger schon einige Vermutungen.

Er glaubte, daß oxydierbare Stoffe, die sich bei verminderter Sauerstoffversorgung bilden, das Atemzentrum anregen, und daß auch der normale Kohlensäuregehalt des Blutes die normale Medulla oblongata errege.

Langendorff's Untersuchungen endlich brachten den Fortschritt, daß diese oxydierbaren Stoffe von Pflüger vor allem organische Stoffe sind, die bei Sauerstoffmangel plötzlich im Zentralnervensystem aufträten.

Winterstein zeigte nun als Erster am ringer-durchströmten Zentralnervensystem, daß die erregende Wirkung von Kohlensäureüberschuß und Sauerstoffmangel auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen ist. Er stellte die Theorie auf von der Regulierung der Atmung durch die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes, die sich ergibt aus der CO_2-Anhäufung und aus den saueren Produkten unvollkommener Oxydation.

Laqueur und Verzár nehmen jedoch nur eine spezifisch erregende Wirkung des HCO_3-Anions an, was aber viel umstritten ist.

Ob die Erregung des Atemzentrums allein auf den Wasserstoffionengehalt des Zellinhaltes zurückzuführen ist, oder ob außerdem nicht noch andere Reizbildungsmomente im Spiele sind, ist bis heute noch nicht einwandfrei geklärt worden.

Am Schlusse der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Hahn vom Physiologischen Institut der Universität München für die liebenswürdige Ueberlassung des Themas und die gütige Uebernahme des Referates meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Americ. journ. of physiol. a) vol. 43, 1917; b) vol. 47, 1918/19; c) vol. 5
   1920; d) vol. 63, 1922.
2. Arch. f. Anat. und Physiol. Jahrg. 1885, 1887, 1897 und 1902.
3. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 7, 1877.
4. Biochem. Zeitschr.; Beitr. z. chem. Physiol. und Pathol. a) Bd. 22, 190
   b)Bd. 46, 1912.
5. Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 117, 1915.
6. Ergebnisse d. Physiol. a) Bd 11, 1911; b) Bd. 14, 1914.
7. Gesammelte Beiträge z. Physiol. Bd. 1, 1894.
8. Handb. d. Physiol.: Bethe, Bergmann, Embden, Ellinger Bd. 2, Atmun
   1925.
9. Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. IV/2, 1882.
10. Journ. of biol. chem. a) Bd. 50, 1922; b) Bd. 53, 1922; c) Bd. 56, 192
11. Journ. of Physiol. a) vol. 23, 1898/99; b) vol. 37, 1908; c) vol. 38, 190
    d) vol. 43, 1917; e) vol. 54, 1920; f) vol. 58, 1923.
12. Journ. of Pathol. a. bacteriol. vol. 1, 1892.
13. Klin. Wochenschrift 3. Jahrg. 1924, 2. Halbj.
14. Krehl-Marchand's Handb. d. allg. Pathol. Bd. II/1, 1912.
15. Memor. on the nervous system, London 1837.
17. Neurolog. Zentralblatt 1885 Nr. 24.
18. Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiol. a) Bd. 1, 1868; b) Bd. 3, 187
    c) Bd. 41, 1887; d) Bd. 42, 1888; e) Bd. 73, 1898; f) Bd. 79, 190
    g) Bd. 119, 1907; h) Bd. 130, 1909; i) Bd. 138, 1911.
19. Proc. of the soc. f. exp. biol. Bd. 20, 1923.
20. Sitzungsbericht d. Akad. Wien Bd. 95/3. Abt; 1887.
21. Speck: Physiol. d. menschlichen Atmens, 1892.
22. The respiratory function of the blood, Cambridge 1914.
23. Wagner's Handwörterbuch d. Physiol. Bd. 2, 1844.
24. Wiener med. Wochenschrift 1911 (Sitzg. 9. Febr.).
25. Zeitschrift f. Biologie Bd. 23, 1887 und Bd. 86, 1890.
26. Zentralblatt für Physiol. Bd. 24.
27. Zur Analyse der Reflexfunktion, Wiesbaden 1907.

Lebenslauf.

Ich, Herbert Siegfried Ilg, wurde geboren zu Regensburg am 6. Januar 1908 als Sohn des im Weltkrieg gefallenen Postinspektors Anton Ilg und Frau Babette Ilg, geb. Maier. Ab Herbst 1914 besuchte ich die Volksschule in Regensburg und trat nach 4 Jahren an das Human. Gymnasium dortselbst über. Seit 1924 besuchte ich das Realgymnasium Regensburg, wo ich im Frühjahr 1929 die Reifeprüfung ablegte. Alsdann entschloß ich mich zum Studium der Zahnheilkunde und war vom S.S. 1929 ab 8 Semester lang an der Universität München immatrikuliert. Dabei legte ich im W.-S. 1930/31 das zahnärztliche Physikum ab und unterzog mich im Herbst 1932 dem zahnärztlichen Staatsexamen, was am 3. Dezember des gleichen Jahres beendet war. Seit Frühjahr 1933 bin ich in eigener Praxis in Ingolstadt tätig.